达雷妥尤单抗为基础的化疗方案在多发性骨髓瘤真实世界的研究

王珺，吴佳霏，王依景，等. 达雷妥尤单抗为基础的化疗方案在多发性骨髓瘤真实世界的研究［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0878

王珺[1]，吴佳霏[2]，王依景[3]，郑博月[2]，王宇[3]，江川艳[4]，李慧[2,3*]

基金项目：四川省医学科学院.四川省人民医院院基金（立项编号：2021LY16）；2020 四川省干保课题（编号：川干研 2021-213）

1.610500 四川省成都市，成都医学院，临床医学院
2.610056 四川省成都市，电子科技大学医学院，临床医学院
3.610000 四川省成都市，四川省医学科学院·四川省人民医院，血液科
4.610000 四川省成都市，成都市第二人民医院，血液科
*通信作者：李慧，教授，硕士生导师，四川省人民医院血液科副主任，主任医师；E-mail: lihui606606@163.com

【摘要】 背景 多发性骨髓瘤一种常见的血液系统肿瘤，随着各种新药出现，患者生存率升高，但如何使患者更深更快达到缓解，减少复发，还需要进一步探讨。**目的** 探讨达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤的疗效与安全性。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 7 月四川省人民医院接受达雷妥尤单抗治疗的 73 例多发性骨髓瘤患者（70 例多发性骨髓瘤、3 例多发性骨髓瘤合并轻链淀粉样变）的临床资料。**结果** 所有患者均采用以达雷妥尤单抗为基础的方案（包括 DVd、DKd、Dd 等）进行治疗，可评估疗效患者 55 例。其中，mSMART 评分高危 41 人（56.1%），化疗方案中，31 例患者使用 DVd 方案（达雷妥尤单抗+硼替唑米+地塞米松），13 例使用 Dd（达雷妥尤单抗+地塞米松）方案，11 例使用 DRd（达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松）方案，5 例使用 DKd（达雷妥尤单抗+卡非佐米+地塞米松）方案，5 例使用 DPd（达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松）方案，其他方案 8 例。使用达雷妥尤单抗为基础的方案一个疗程后，患者总缓解率（ORR） 72.7%[完全缓解（CR）率 30.9%]，中位随访时间 6.5 个月（0.5~26.5 个月），无进展生存（PFS）时间为 6 (0.5~26.5)个月，中位总生存（OS）时间为 16(3~103)个月。一线使用达雷妥尤单抗患者的总缓解率（ORR）90.0%[完全缓解（CR）率 35.0%]，复发难治患者的总缓解率（ORR）58.3%[完全缓解（CR）率 25%]。31 例（42.5%）在初诊时出现肾功能损害，使用达雷妥尤单抗后 20 例(83.3%)肾功能改善，其中 7 例(29.1%)肾功能完全恢复。应用达雷妥尤单抗后，患者的主要不良反应为骨髓抑制、输液相关不良反应及感染。**结论** 以达雷妥尤单抗为基础的方案治疗多发性骨髓瘤具有良好的疗效与安全性。
【关键词】 多发性骨髓瘤； 达雷妥尤单抗； 肾功能不全； 治疗

Data of daratumumab in multiple myeloma from a real-world single-center study

Jun Wang [1], ***Jiafei Wu*** [2], ***Yijing Wang*** [3], ***Boyue Zheng*** [2], ***Yu Wang*** [3], ***Chuanyan Jiang*** [4], ***Hui Li*** [2,3*]
1 School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu, 610500, China
2 School of Clinical Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, 610056 , China
3 Department of Hematology, Sichuan Academy of Medical Science and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, 610000, China
4 Department of Hematology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, 610000, China
Corresponding authors：Hui Li，Deputy Director of Hematology Department of Sichuan Provincial People's Hospital，M.D.；E-mail:lihui606606@163.com

【**Abstract**】 **Background** Multiple myeloma is a common hematologic tumor. With the emergence of a variety of new drugs, the survival rate of patients has increased, but how to achieve deeper and faster remission of patients and reduce recurrence needs further discussion. **Objective** To investigate the efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. **Methods** The clinical data of 73 patients with multiple myeloma (70 patients with multiple myeloma and 3 patients with multiple myeloma complicated with light amyloidosis) who received daratumumab in Sichuan People's Hospital from January 2020 to July 2022 were retrospectively analyzed. **Results** All patients were treated with daratumumab based regimen (including DVd, DKd, Dd, etc.), and 55 patients could be evaluated for efficacy. Among them, 41 patients (56.1%) with mSMART score were at high risk. Among chemotherapy regimens, 31 patients received DVd regimen (daratumumab + bortezomib + dexamethasone), 13 patients received Dd regimen (daratumumab + dexamethasone), and 11 patients received DRd regimen (daratumumab+ lenalidomide + dexamethasone). 5 cases were treated with DKd (daratumumab + carfilzomib + dexamethasone) , 5 cases were treated with DPd (darettuzumab + pomalidomide + dexamethasone) , and 8 cases were treated with other regimen. The overall response rate (ORR) was 72.7%[complete response rate (CR) was 30.9%], the median follow-up time was 6.5 months (0.5-26.5 months), and the progression-free survival (PFS) time was 6 (0.5-26.5) months after one course of the darettuzumab based regimen. Median overall survival (OS) was 16(3 to 103) months. Overall response rate (ORR) was 90.0%[complete response rate (CR) was 35.0%] in first-line darettuzumab patients and 58.3%[complete response rate (CR) was 25%] in relapsed refractory patients. Thirty-one patients (42.5%) had renal impairment at initial diagnosis, 20 patients (83.3%) had improved renal function after the administration of darettuzumab, and 7 patients (29.1%) had completely recovered renal function. The main adverse reactions were myelosuppression, infusion - related adverse reactions, and infection. **Conclusion** The daratumumab based regimen has good efficacy and safety in the treatment of multiple myeloma.

【**Key words**】Multiple myeloma; Daratumumab; Renal insufficiency; Treatment

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的恶性克隆性浆细胞疾病，约占血液系统恶性肿瘤的10%[1]。我国 MM 患者的平均年龄为 57.9 岁，男女的患病率在 55-74 岁间达高峰，我国 MM 的发病率为1.15/100 000[2]。随着越来越多的新药出现，MM 患者的疾病缓解率及长期生存率都得到了极大的提高，但疾病仍不能治愈，几乎所有患者都不能避免耐药或复发，甚至死亡。2020 年多发性骨髓瘤指南中，首次将达雷托尤单抗纳入多发性骨髓瘤患者治疗中。但目前，达雷托尤单抗在多发性骨髓瘤患者中真实世界的大宗数据仍少。在本文中，对我中心 MM 患者使用达雷妥尤单抗的资料进行回顾性分析，以期指导临床工作。

1 纳入病例与方法

1.1 疾病定义

依据美国国立综合癌症网络（NCCN）及国际骨髓瘤工作组（IWMG）指南[3]和中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）[4]进行疾病诊断，根据 Durie-Salmon（DS）分期体系[5]修订的国际分期系统（R-ISS）[6]和梅奥 mSMART 进行疾病分期。

1.2 纳入病例

回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 7 月四川省人民医院接受达雷妥尤单抗治疗的 73 例多发性骨髓瘤患者（70 例多发性骨髓瘤、3 例多发性骨髓瘤合并轻链淀粉样变）的临床资料，均已通过四川省人民医院伦理审查。收集患者基线数据：血常规、血生化、免疫球蛋白、免疫固定电泳、血清蛋白电泳、全身扁骨摄片、骨髓细胞学、流式细胞学、骨髓活检、分子遗传学（磁珠分选 CD138 的 FISH、染色体）、心功能（BNP、心脏彩超 EF 值）、乙丙肝筛查，60 例患者监测 T 细胞亚群、细胞因子变化。在治疗过程中随访患者上述部分指标。

1.3 治疗方法

所有患者均采用以达雷妥尤单抗为基础的方案（包括 DVd、DKd、Dd 等）进行治疗，其中 31 例患者使用 DVd 方案（达雷妥尤单抗+硼替唑米+地塞米松），13 例使用 Dd（达雷妥尤单抗+地塞米松）方案，11

例使用 DRd（达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松）方案，5 例使用 DKd（达雷妥尤单抗+卡非佐米+地塞米松）方案，5 例使用 DPd（达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松）方案，3 例使用 DRBd（达雷妥尤单抗+来那度胺+硼替唑米+地塞米松）方案，1 例使用 BDCVd（达雷妥尤单抗+硼替唑米+环磷酰胺+长春新碱+地塞米松），1 例使用 DBCd（达雷妥尤单抗+硼替唑米+环磷酰胺+地塞米松），1 例使用 DKRd（达雷妥尤单抗+卡非佐米+来那度胺+地塞米松），1 例使用 DRBd（达雷妥尤单抗+来那度胺+硼替唑米+地塞米松），1 例使用 DTD（达雷妥尤单抗+沙利度胺+地塞米松）方案。达雷托尤单抗以 16mg/m^2 静脉输注，每 28 天一个疗程，前 3 个疗程每周给药一次，第 4 个周期后每半月一次，第九个周期后每月一次。达雷托尤单抗输注前，给予患者盐酸异丙嗪 25mg 肌肉注射，地塞米松 10mg 静脉推注。

1.4 疗效评估及不良反应

疗效评估按中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)[4]的疗效标准进行评估,疗效分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解（VGPR）、部分缓解（PR）、微小缓解（MR）、疾病稳定（SD）、疾病进展（PD）。总反应率（ORR）为 CR 率、VGPR 率、PR 率的总和。通过门诊、住院及电话随访，随访截止日期为 2022 年 7 月 31 日，中位随访时间 6.5（0.5~26.5 个月）。无进展生存（PFS）时间定义为从达雷妥尤单抗治疗开始至患者疾病出现变化如疾病进展或死亡的时间。总生存（OS）时间定义为疾病确诊至末次随访或者发生死亡的时间。

不良反应以美国国家癌症研究所（NCI）常见不良反应术语评定标准 5.0 版（CTCAE V5.0）进行评估。

1.5 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.3 统计学软件进行数据分析，采用描述性统计方法，采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析， $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线情况

共纳入使用达雷妥尤单抗治疗的 73 例多发性骨髓瘤患者（70 例多发性骨髓瘤、3 例多发性骨髓瘤合并轻链淀粉样变）。其中，肾功能不全患者共 31 例（42.4%），已有 7 例进入血液透析肾脏替代治疗。初诊时高危细胞遗传学患者共 30 例（41.1%），多为 1q21 扩增阳性。

此 73 例患者中，28 例（38.3%）为初诊 MM 患者一线使用达雷妥尤单抗，13 例（17.8%）从其他方案换用达雷妥尤单抗，余 32 例（43.8%）为复发难治性患者（RRMM）。

表 1 纳入患者基线数据

Table 1 Included baseline data of patients

项目	数值	项目	数值
总例数	73	ISS-R 分期	
多发性骨髓瘤	70 (95.9%)	I 期	12（16.4%）
合并淀粉样变	3 (4.1%)	II 期	16（21.9%）
年龄（岁）	64（30~86）	III 期	45（61.6%）
性别		高危细胞遗传学	30（41.1%）
男	38（52.0%）	M 蛋白类型	
女	35（47.9%）	IgA 型	12（16.4%）
贫血	61（83.6%）	IgG 型	33（45.2%）
肾功能异常	31（42.4%）	IgD 型	7 （9.6%）
高钙血症	13（17.8%）	轻链型	18（24.6%）
复发难治	32（43.8%）	双克隆型	2 （2.7%）
		未分泌型	1 （1.4%）

注：贫血：血红蛋白<110g/L；肾功能异常：肌酐大于 104umol/L；高钙血症：血清钙>2.65 mmol/L；复发难治定义参照《复发难治性多发性骨髓瘤治疗解读》[7]，ISS-R 分期及高危细胞遗传学参照《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）》[4]。

2.2 疗效评估

2.2.1 整体疗效

共纳入 73 例患者，因部分患者失访，可评估患者共 55 例。MM 患者使用达雷妥尤单抗为基础的方案一个疗程后，总缓解率（ORR） 72.7%[完全缓解（CR）率 30.9%]，其中 2 例（3.6%）达到 sCR，15 例（27.3%）达到 CR，6 例（10.9%）达到 VGPR，17 例（30.9%）达到 PR，5 例（9.1%）达 MR，7 例（12.7%）达 SD，3 例（5.5%）达 PD。中位随访时间 6.5 个月（0.5～26.5 个月），无进展生存（PFS）时间为 6 (0.5~26.5)个月，中位总生存（OS）时间为 16 (3~103)个月。

2.2.2 一线及复发难治患者疗效对比

一线使用达雷妥尤单抗患者共 28 人，可评估患者共 10 人。其总缓解率（ORR）90.0%[完全缓解（CR）率 35.0%]，其中 1 例（5.0%）达到 sCR，6 例（30.0%）达到 CR，2 例（10.0%）达到 VGPR，9 例（45.0%）达到 PR，1 例（5.0%）达 MR，1 例（5.0%）达 PD。复发难治患者共 32 例，可评估患者 24 例，总缓解率（ORR）58.3%[完全缓解（CR）率 25%]。

将一线用药和复发难治患者进行生存曲线分析（图 1），p=0.055，提示此两组间不存在显著差异，即使用达雷妥尤单抗后，可改善对复发难治患者预后。

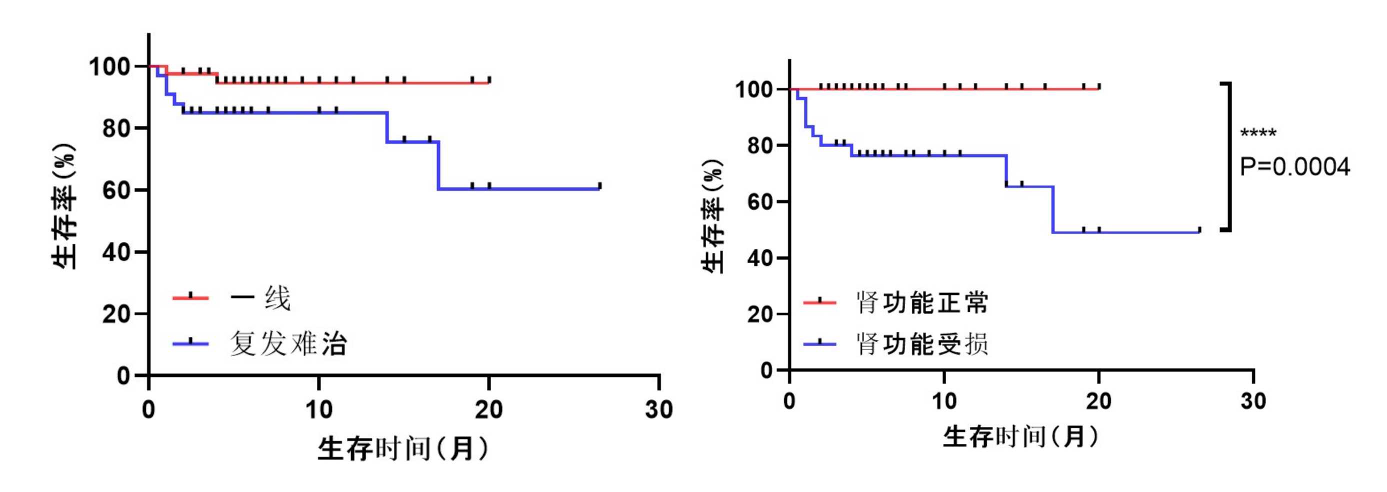


图 1 不同用药情况对预后的影响

Fig. 1 Influence of different medication on prognosis

图 2 初诊不同肾功能情况对预后的影响

Fig. 2 The influence of renal function on prognosis

2.2.3 肾功能改善情况

多发性骨髓瘤患者中，31 例（42.5%）在初诊时出现肾功能损害，其中 7 例（9.6%）已进入透析状态，使用达雷妥尤单抗后 20 例(83.3%)肾功能改善，其中 7 例(29.1%)肾功能完全恢复，7 例(29.1%)肾功能恢复 50%以上，4 人(16.7%)出现肾功能恶化。

将初诊时肾功能是否异常分为两组进行生存曲线分析（图 2），得出 p=0.0004，提示存在统计学差异，初诊时肾功能异常组预后差。

2.2.4 不同方案联合用药的组间对比

因联合治疗方案多样，选取最常用的三种联合治疗方案进行对比。31 例患者使用 DVd 方案（达雷妥尤单抗+硼替唑米+地塞米松），13 例使用 Dd（达雷妥尤单抗+地塞米松）方案，11 例使用 DRd（达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松）方案，进行生存曲线分析（图 3），DVd 组与 Dd 组 P 值小于 0.05，提示有显著性差异，DVd 组疗效优于 Dd 组。DRd 组与 Dd 组对比 P=0.041，DVd 组与 DRd 组对比 P=0.5514，均提示无统计学差异。

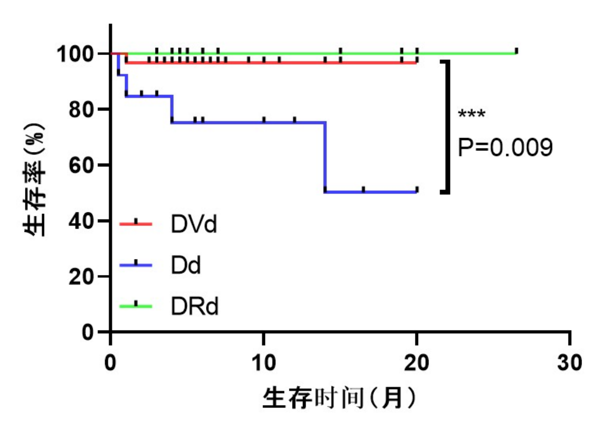


图 3 不同给药方案对预后的影响

Fig. 3 Effects of different administration regimens on prognosis

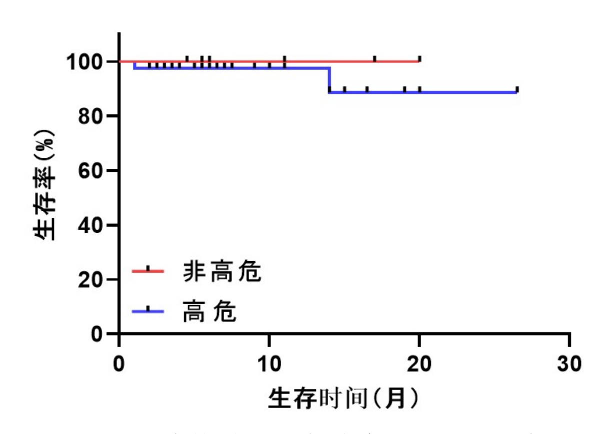


图 4 细胞遗传学不同危险度分层预后分析

Fig. 4 Cytogenetic stratified prognostic analysis with different risk levels

2.2.5 高危细胞遗传学预后分析

按 mSmart 进行高危分级后，进行生存曲线分析（图 4），p=0.566，提示不存在显著性差异。分析原因，可能部分患者随访时间果短，影响最终结果。

2.2.6 不同 M 蛋白类型预后分析

将患者以不同类型 M 蛋白进行分组，将 IgA 型、IgG 型、IgD 型、轻链型、双克隆型、未分泌型进行生存曲线分析（图 5），各组间 P 值均＞0.05，提示不同 M 蛋白组间不存在显著差异。但双克隆型、轻链型生存率较其他组存在明显生存率降低，有一定提示意义。

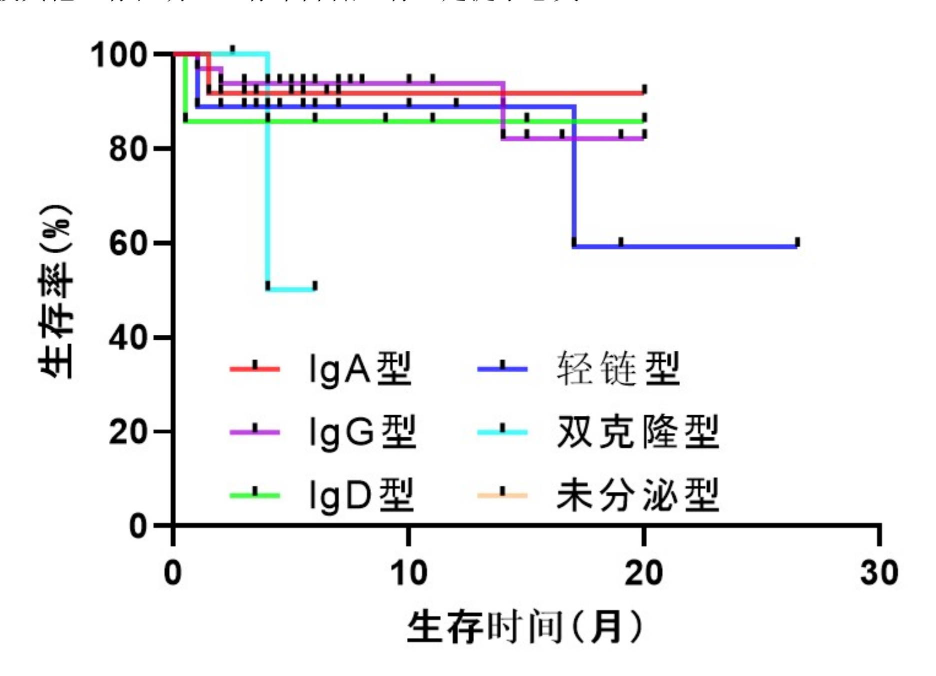


图 5 不同 M 蛋白类型预后分析

Fig. 5 Prognostic analysis of different M protein types

2.3 不良反应评估

输注达雷妥尤单抗后出现的不良反应主要为输注反应及骨髓抑制，其中大多患者在第一次输注时出现输注不良反应，但调整输注速度及临时给予异丙嗪肌肉注射、地塞米松静脉推注后患者输注不良反应可缓解。骨髓抑制发生在 3 级内，给予粒细胞刺激因子、重组人白介素-11 等药物后患者细胞可恢复。

3 讨论

随着蛋白酶体抑制剂、免疫抑制药物、自体干细胞移植等治疗手段广泛应用，多发性骨髓瘤患者的生存已经得到了极大提升[8, 9]。但几乎所有患者均不能避免复发及耐药的可能，且经历复发后，疾病的缓解深度常常降低，缓解持续时间不断缩短。并且 MM 的药物治疗效果会随着疾病的多次复发而逐步削弱，导致后线复发患者的治疗往往面临更大的挑战[10]。因此，如何使初诊 MM 患者尽快获得长时间缓解，同时，RRMM 患者如何再次安全、有效地获得缓解，避免再次复发，此问题亟待探讨。

正常情况下，CD38 在淋巴样细胞和髓系细胞以及一些非造血来源的组织中表达水平相对较低，但在 MM 细胞中高度表达。达雷妥尤单抗是基于此的全人源的抗 CD138 IgG k 单克隆抗体，可通过特异性地结合 MM 细胞表面的 CD38 抗原表位，通过细胞毒作用、调节免疫微环境等机制诱导 MM 细胞溶解死亡[11, 12]。在调节免疫微环境机制中，达雷妥尤单抗可影响 CD38 酶活性，激活 $CD8^+$和 $CD4^+$细胞，改变 T 细胞比例，促进 MM 细胞死亡[13]。我中心检测 60 例患者的 T 细胞亚群及细胞因子，随访 30 例患者的 T 细胞亚群变化，12 例（40%）$CD4^+$细胞增多，观察到 18 例（60%）CD8+细胞增多。在 NK 细胞方面，随访 21 例患者的 NK 细胞，观察到 12 例（57.1%）患者出现 NK 细胞活性降低。Domenico Viola 学者[14]提出达雷妥尤单抗诱导了与 NK 细胞活化相关的 CD38 蛋白的快速降解，留下被激活的 CD38 阴性的 NK 细胞群。同时 Dara 靶向 CD38+ NK 细胞促进单核细胞活化，诱导 T 细胞共刺激分子的增加，增强体内外抗 MM 吞噬活性。

对比既往的治疗方案，包含达雷妥尤单抗的方案在初诊及复发难治 MM 的关键临床研究中，含达雷妥尤单抗的方案均可使患者获得更好的缓解率，及更长的生存时间[15-17]。本研究中，MM 患者使用达雷妥尤单抗为基础的方案一个疗程后，总缓解率（ORR） 72.7%[完全缓解（CR）率 30.9%]，提示达雷妥尤单抗单独使用或联合蛋白酶体抑制剂、免疫药物等治疗多发性骨髓瘤，可获得较好疗效。对比含达雷妥尤单抗方案治疗新诊断多发性骨髓瘤的及 RRMM 的关键临床研究，如 CASTOR 研究[17]、PLLUX 研究[18]，我中心患者 CR 率及 ORR 率均偏低。分析原因，考虑在真实世界中，许多患者一般情况差，有诸如高龄、合并多种并发症、因家庭经济情况无法规律用药等情况，故缓解情况较关键临床研究略差。

在肾功能受损方面，约 20-40%的 MM 患者会出现一定程度的肾功能损害，多发性骨髓瘤患者的肾脏损害主要是由于单克隆轻链对肾脏的毒性作用[19]。初诊肾功能正常的患者约有 25%会在疾病进展中出现肾脏受累。合并肾功能异常的 MM 患者总生存率较差，早期死亡的风险较高[20]。本研究中对比分析初诊是否合并肾功能异常的患者，结果提示初诊时肾功能异常患者合并不良预后。但随访肾功能异常患者使用达雷妥尤单抗后的肾功能，可见 83.3%可获得肾功能改善，其中 29.1%肾功能完全恢复。与 MAIA 研究[16]相符，提示使用含达雷妥尤单抗的方案可降低肾损害患者的疾病进展及死亡风险。

在用药方案方面，对使用人数较多的 DVd、Dd、DRd 三组进行生存曲线分析，结果显示 DVd 组与 Dd 组 P 值小于 0.05，提示 DVd 方案较 Dd 方案更佳。分析原因，我中心使用 Dd 患者多数为高龄患者，合并多种并发症，此类患者一般情况差，可能影响预后。但此类虚弱患者使用达雷妥尤单抗联合地塞米松方案多数仍可耐受，提示达雷妥尤单抗对虚弱患者兼顾疗效的同时，不良反应可接受。同时 DRd 与 Dd 对比、DVd 与 DRd 对比并无统计学差异，提示 MM 患者加用达雷妥尤单抗均可获得较好疗效，但含有达雷妥尤单抗的各方案间对比仍需更多病例、延长随访时间后得出。目前已有研究提示达雷妥尤单抗与来那度胺联用可取得较好疗效[21]，故多药之间的协同作用仍需进一步探讨。同时，基于 Meletios Dimopoulos 学者[22]的 3 期临床研究，提示卡非佐米联合达雷托尤单抗对 RRMM 患者有较好疗效。本中心 6 例 RRMM 患者使用达雷托尤单抗联用卡非佐米的方案，期待继续随访及后续纳入更多患者。

本中心纳入患者数量多，但各治疗组人数参差，随访时间尤不足，可能对预后分析存在一定影响。后期对上述患者进一步随访，以期探讨 MM 初诊及 RRMM 患者最佳治疗方案。

综上所示，通过我中心真实世界的临床数据，达雷妥尤单抗在 MM 患者中疗效佳，可作为初诊患者一线使用，也可改善复发难治患者的临床预后，使用患者有较高的缓解率，可延长患者生存时间，改善患者肾功能，改善患者预后。

作者贡献：王珺收集数据、数据分析，撰写论文；吴佳霏进行收集数据、数据分析；王依景、郑博月、王宇、江川艳收集数据、随访患者；李慧提出概念，负责审查和修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] FIRTH J. Haematology: multiple myeloma [J]. Clinical Medicine, 2019, 19(1): 58-60.
[2] WANG S, XU L, FENG J, et al. Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis [J]. Frontiers Oncology, 2020, 9.
[3] RAJKUMAR S V, POWLES R, MERLINI G, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment [J]. 2013.
[4] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）[J]. 中华内科杂志, 2022, (05): 480-7.
[5] DURIE B G M, SALMON S E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival [J]. Cancer, 1975, 36(3): 842-54.
[6] PALUMBO A. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group [J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(26): 2863-9.
[7] 蔡真, 陈文明. 复发难治性多发性骨髓瘤治疗解读 [J]. 中华内科杂志, 2022, (05): 469-73.
[8] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: Every year a new standard? [J]. Hematological Oncology, 2019, 37(S1): 62-5.
[9] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review [J]. the American Medical Association, 2022, 327(5): 464-77.
[10] BAZARBACHI A H, AL HAMED R, MALARD F, et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview [J]. Leukemia, 2019, 33(10): 2343-57.
[11] HASHMI H, HUSNAIN M, KHAN A, et al. Cd38-directed therapies for management of multiple myeloma [J]. ImmunoTargets and Therapy, 2021, 10: 201-11.
[12] DE WEERS M, TAI Y T, VAN DER VEER M S, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors [J]. Journal Immunology, 2011, 186(3): 1840-8.
[13] KREJCIK J, CASNEUF T, NIJHOF I S, et al. Daratumumab depletes CD38+immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma [J]. Blood, 2016, 128(3): 384-94.
[14] VIOLA D, DONA A, CASERTA E, et al. Daratumumab induces mechanisms of immune activation through CD38+ NK cell targeting [J]. Leukemia, 2021, 35(1): 189-200.
[15] MATEOS M V, CAVO M, BLADE J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. The Lancet, 2020, 395(10218): 132-41.
[16] BAHLIS N, FACON T, USMANI S Z, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia [J]. Blood, 2019, 134: 1875.
[17] WEISEL K C, SONNEVELD P, MATEOS M V, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of Castor [J]. Blood, 2019, 134: 3192.
[18] KAUFMAN J L, USMANI S Z, SAN-MIGUEL J, et al. Four-Year Follow-up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) [M]. John Wiley & Sons, Ltd.
[19] BOZIC B, RUTNER J, ZHENG C, et al. Advances in the treatment of relapsed and refractory multiple

myeloma in patients with renal insufficiency: Novel agents, immunotherapies and beyond [J]. Cancers, 2021, 13(20).

[20] FOTIOU D, DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E. Managing renal complications in multiple myeloma [J]. Expert Review of Hematology, 2016, 9(9): 839-50.

[21] FACON T, KUMAR S K, PLESNER T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. The Lancet Oncology, 2021, 22(11): 1582-96.

[22] DIMOPOULOS M, QUACH H, MATEOS M V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study [J]. The Lancet, 2020, 396(10245): 186-97.